

Efek Dekokta Daun Pulutan (*Urena lobata*) Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan Malondialdehyde(MDA) Hepar Ikan Zebra (*Danio rerio*) Yang Dipapar Malathion Secara Kronik

Roudatul Munawwaroh*, Yoni Rina Bintari**, Yudi Purnomo**

*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

**Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

e-mail: Ridarahman02@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Malathion merupakan pestisida organofosfat yang dimetabolisme menjadi malaoxon dan radikal bebas. Malaoxon bersifat *acetylcholinesterase inhibitor* dan radikal bebas menyebabkan kondisi stres oksidatif sehingga mempengaruhi kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *malondialdehyde* (MDA) hepar. Dekokta daun *U. lobata* memiliki potensi antioksidan, anti-inflamasi dan hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar SOD dan MDA hepar ikan zebra yang dipapar malathion secara kronik.

Metode: Eksperimental laboratorium *in vivo* dengan desain *control group post test only*. Ikan zebra dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan pemberian dekokta daun *U. lobata* dosis 125 mg/l, 250 mg/l dan 500 mg/l. Kadar SOD dan MDA diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang masing-masing 450 nm dan 532 nm. Analisa data menggunakan *one way ANOVA* dilanjutkan LSD dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Dekokta daun *U. lobata* pada dosis 125 mg/l, 250 mg/l dan 500 mg/l menghambat penurunan kadar SOD hepar secara berturut-turut sebesar 40%, 120% dan 80% ($p < 0,05$) serta menghambat peningkatan kadar MDA hepar secara berturut-turut sebesar 40%, 59% dan 55% ($p < 0,05$). Dosis terapi *U. lobata* paling kuat untuk menghambat penurunan SOD dan menghambat peningkatan MDA yaitu 250 mg/l ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Dekokta daun pulutan menghambat penurunan kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan menghambat peningkatan *malondialdehyde* (MDA) hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik 40 hari.

Kata Kunci : Malathion, *Urena lobata*, *superoxide dismutase* (SOD) hepar, *malondialdehyde* (MDA) hepar, ikan zebra (*Danio rerio*).

Effect of Pulutan Leaf (*Urena lobata*) Water Extract on Liver Superoxide Dismutase (SOD) and Malondialdehyde (MDA) Levels of Zebra Fish (*Danio rerio*) Exposed Malathion Chronically

Roudatul Munawwaroh*, Yoni Rina Bintari**, Yudi Purnomo**

*Student of Faculty of Medicine, Islamic Malang University

**Lectures of Faculty of Medicine, Islamic Malang University

e-mail: Ridarahman02@gmail.com

ABSTRACT

Background: Malathion is an organophosphate pesticide that is metabolized into malaoxon and free radicals. Malaoxon is *acetylcholinesterase inhibitor* and free radical cause condition of oxidative stress that affect levels of liver *superoxide dismutase* (SOD) and *malondialdehyde* (MDA) levels. Water extract of *U. lobata* leaf has antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective potential. This study aims to prove the effect of *U. lobata* leaf water extract on SOD and MDA levels in zebra liver exposed to chronic malathion.

Methods: Experimental laboratory *in vivo* with a post test only control group design. Zebra fish were divided into 2 control groups and 3 groups giving water extract of *U. lobata* with dose 125 mg/l, 250 mg/l and 500 mg/l. SOD and MDA levels were measured using spectrophotometry with wavelengths 450 nm and 532 nm respectively. Data analysis using *one way ANOVA* followed by LSD with a significance level of $p < 0,05$.

Result: Water extract of *U. lobata* leaves at doses of 125 mg/l, 250 mg/l and 500 mg/l inhibit decrease in liver *superoxide dismutase* (SOD) levels by 40%, 120% and 80% ($p < 0,05$) and inhibits the increase *malondialdehyde* (MDA) levels of liver respectively 40%, 59% and 55% ($p < 0,05$). The best dose of *U. lobata* therapy to inhibit decrease of SOD and inhibit increase of MDA is 250 mg/l ($p < 0,05$).

Conclusion: Water extract of *U. lobata* leaves inhibit decreased *superoxide dismutase* (SOD) levels and inhibits the increase of *Danio rerio*'s liver *malondialdehyde* (MDA) levels which is exposed to chronically malathion 40 days.

Keywords: Malathion, *Urena lobata*, *superoxide dismutase* (SOD) liver, *malondialdehyde* (MDA) liver, zebra fish (*Danio rerio*).

PENDAHULUAN

Malathion merupakan jenis pestisida organofosfat yang berupa cairan berwarna putih kekuningan, korosif dan memiliki rantai karbon yang pendek¹. Malathion memiliki nilai Letal Dosis-50 (LD50) sekitar 1.375 mg/kgBB dan dapat melumpuhkan serangga dengan cepat^{2,3}. Malathion dapat masuk melalui kontak pada kulit, ingesti ataupun inhalasi dengan mekanisme kerja utama menghambat enzim asetilkolinesterase sehingga terjadi penumpukan kadar asetilkolin pada sistem saraf dan neuromuskular junction. Penumpukan kadar asetilkolin overstimulasi reseptor muskarinik dan nikotinik sehingga menimbulkan gejala seperti kejang, paralisis otot, hiperlakrimasi, sesak nafas dan diare^{1,4}.

Malathion yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme organ hepar dengan bantuan enzim sitokrom P-450 dan *phosphorothioate esters* menjadi malaoxon^{1,5}. Proses metabolisme malathion menjadi malaoxon menghasilkan radikal bebas sehingga meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam tubuh¹. *Superoxide dismutase* (SOD) merupakan antioksidan endogen lini pertama yang bertugas menscavenging radikal bebas di dalam tubuh. Peroksidasi lipid pada asam lemak tak jenuh ganda di membran sel menghasilkan *malondialdehyde* (MDA) yang merupakan pertanda kerusakan oksidatif pada jaringan⁶.

U. lobata digunakan masyarakat sebagai obat demam, kencing nanah dan nyeri abdomen⁷. Uji pre klinik menunjukkan potensi *U. lobata* sebagai antioksidan, *scavenger ROS* serta menghambat stres oksidatif yang menyerupai asam askorbat. Senyawa flavonoid seperti *quercetin* pada daun *U. lobata* merupakan senyawa antioksidan yang dapat berinteraksi dengan membran sel untuk melindungi fungsi dan struktur membran sel serta mencegah masuknya molekul asing⁸.

D. rerio banyak digunakan dalam penelitian bidang neurologi, toksikologi dan embriologi. Secara genetika, hampir 70% gen ikan zebra homolog dengan gen manusia, sementara 84% gen ikan zebra homolog dengan beberapa penyakit pada manusia. Penggunaan *D. rerio* sebagai hewan coba penelitian memiliki keuntungan yakni mekanisme adaptasi yang baik terhadap perubahan kondisi lingkungan, pola sirkadian yang menyerupai mamalia serta memiliki kemampuan reproduksi tinggi⁹. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelitian efek dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *malondialdehyde* (MDA) hepar *D. rerio* yang dipapar malathion secara kronik.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode experimental laboratorium secara *in vivo* dengan desain *control group post test only*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas

Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) pada bulan Februari hingga April 2019. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi Etik Penelitian UB (*Ethical Clearance*) nomor: 1074-KEP-UB tahun 2019.

Hewan Coba

D. rerio usia dewasa yakni lebih dari 3 bulan yang diperoleh dari Sentra Pembiakan Ikan Zebra Tulungagung, Jawa Timur yang telah disertifikasi oleh Fakultas Perikanan dan Kelautan Universitas Airlangga dengan nomor 005/ULMKILP/UA.FPK/03/2019. *D. rerio* dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3. *D. rerio* diberikan pencahayaan 14 jam terang dan 10 jam gelap dengan suhu air sekitar 26°C dan dipasang aerator. Pemberian pakan dilakukan setiap hari sekali dengan dosis pemberian 4% BB/hari.

Malathion

Malathion Rider® 500 g/l diambil dengan mikropipet sebanyak 0,2 ml kemudian dimasukkan ke dalam tabung pengenceran dan ditambahkan aquades 9,8 ml sehingga menjadi konsentrasi 10.000 ppm. Malathion diencerkan lagi menjadi 5 ppm dengan mengambil 0,5 ml menggunakan mikropipet dan dimasukkan ke dalam toples yang berisi air 1 l. Pemberian dosis malathion tersebut berdasarkan penelitian oleh Cook *et al* tahun 2005 dengan sedikit modifikasi¹⁰.

Pembuatan Dekokta Daun *U. lobata*

Simplisia *U. lobata* yang telah disertifikasi dari UPT Balai Materia Medika, Batu, Jawa Timur dengan nomor 074/096A/102.7/2019 ditimbang sebanyak 5 gram kemudian dimasukkan ke dalam panci dekok berisi 500 mL air yang sudah dipanaskan pada suhu 90°C selama 30 menit dan diaduk setiap 5 menit. Setelah dingin dekokta disaring menggunakan kasa lalu dimasukkan dalam labu erlenmeyer. Ekstrak daun pulutan diencerkan sesuai dosis yaitu 125 mg/l (P1), 250 mg/l (P2) dan 500 mg/l (P3) yang diberikan pada *D. rerio*. Dosis tersebut berdasarkan penelitian Purnomo *et al* 2015 dengan modifikasi¹¹.

Pembedahan dan Pengambilan Sampel Hewan Coba

Ikan diambil menggunakan jaring kemudian ditaruh diatas nampan untuk dibiarkan hingga hilang kesadaran. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara membedah bagian perut *D. rerio* sehingga dapat diambil organ heparnya.

Pengujian Kadar *Superoxide Dismutase* (SOD)

Organ hepar ditimbang dan direduksi ukuran partikelnya dengan ditambahkan larutan *normal saline* lalu disentrifugasi dengan kecepatan 1.500 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk kemudian diambil.

Preparasi sampel dan kontrol untuk bioassay SOD pada *sample well* ditetaskan 20 μ l sampel, 20 μ l *enzyme working solution* dan 200 μ l *substrate application solution*. Komponen tersebut dicampurkan lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 20 menit, setelah itu diuji menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm.

Pengujian Kadar *Malondialdehyde*(MDA)

Organ hepar ditimbang dan direduksi ukuran partikelnya dengan ditambahkan larutan PBS (0,01 M; pH 7,4) lalu disentrifugasi dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk kemudian diambil.

Preparasi sampel dan kontrol untuk bioassay MDA pada *sample tube* ditambahkan 0,1 ml sampel; 0,1 ml *clarificant*; 3ml *acid reagen* dan 1 ml *chromogenic agent*. Komponen tersebut dicampurkan lalu diinkubasi pada suhu 95°C dengan *water bath* selama 40 menit. Komponen didinginkan lalu disentrifugasi pada 3.100 rpm selama 10 menit. Ambil supernatan yang telah terbentuk lalu diukur pada panjang gelombang 532 nm.

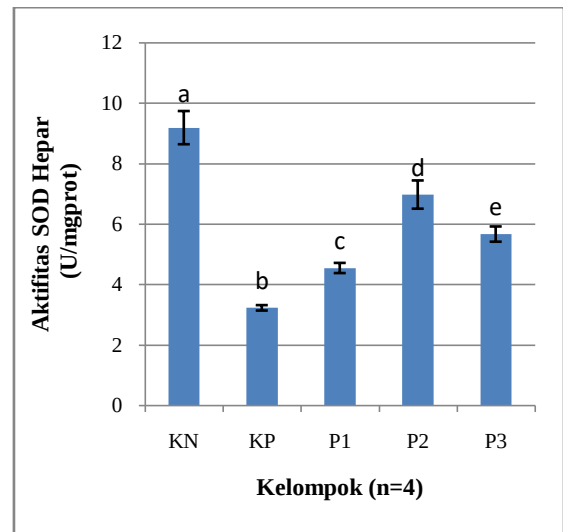
Analisa Data

Data yang dianalisa adalah kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *malondialdehyde* (MDA) hepar *Danio rerio*. Data yang didapat dianalisa menggunakan aplikasi SPSS versi 20 dengan *One Way ANOVA* kemudian LSD untuk menentukan perbedaan antar kelompok perlakuan. Bila $p < 0,05$ maka hasil dikatakan bermakna.

HASIL PENELITIAN

Efek Dekokta Daun *U. lobata* Terhadap Kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) Hepar *D. rerio* Yang Dipapar Malathion Secara Kronik

Efek dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar SOD hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Histogram efek dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar *superoxide dismutase* (SOD) hepar ikan zebra (*Danio rerio*) yang dipapar malathion secara kronik

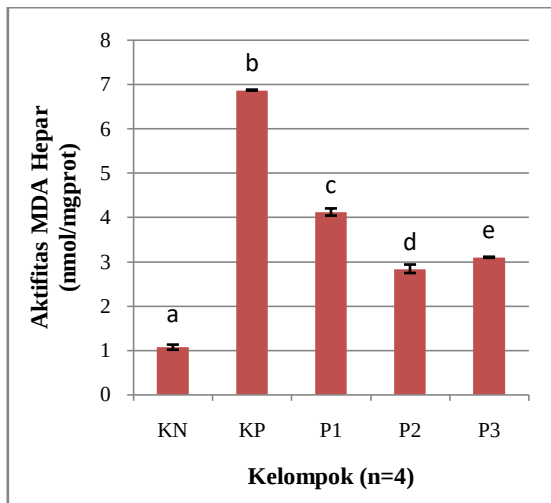
Keterangan:

a,b,c,d,e: notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Pemberian dekokta daun *U. lobata* pada dosis 125 mg/l, 250 mg/l dan 500 mg/l menghambat penurunan SOD secara berturut-turut sekitar 40%, 120% dan 80% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Pemberian dekokta daun *U. lobata* dengan dosis 250 mg/l mampu menghambat penurunan kadar SOD lebih kuat dibandingkan dengan dosis 125 mg/l dan 500 mg/l. Ketiga perlakuan tersebut menghambat penurunan kadar SOD tetapi masih dibawah kadar SOD kelompok normal ($p < 0,05$). Paparan malathion menurunkan kadar SOD hepar sekitar 60% dibandingkan kelompok normal ($p < 0,05$).

Efek Dekokta Daun *U. lobata* Terhadap Kadar *Malondialdehyde*(MDA) Hepar Ikan Zebra Yang dipapar Malathion Secara Kronik

Efek dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar MDA hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dapat dilihat pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Histogram efek dekokta daun *U. lobata* terhadap kadar malondialdehyde(MDA) hepar ikan zebra (*Danio rerio*) yang dipapar malathion secara kronik

Keterangan:

a,b,c,d,e: notasi berbeda menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Pemberian dekokta daun *U. lobata* pada dosis 125 mg/l, 250 mg/l dan 500 mg/l menghambat peningkatan kadar MDA secara berturut-turut sekitar 40%, 59% dan 55% dibandingkan kelompok kontrol positif ($p < 0,05$). Pemberian dekokta daun *U. lobata* dengan dosis 250 mg/l mampu menghambat peningkatan kadar MDA lebih kuat dibandingkan dengan dosis 125 mg/l dan 500 mg/l. Ketiga perlakuan tersebut mampu menghambat peningkatan kadar MDA tetapi masih diatas kadar MDA kelompok normal ($p < 0,05$). Paparan malathion meningkatkan kadar MDA hepar sekitar 7 kali dibandingkan kelompok normal ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Efek Paparan Malathion Secara Kronik Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan Malondialdehyde(MDA) Hepar

Paparan malathion secara kronik pada ikan zebra (*Danio rerio*) menurunkan aktifitas SOD serta meningkatkan kadar MDA jaringan hepar. Hal tersebut disebabkan karena malathion yang masuk ke dalam tubuh menghasilkan radikal bebas dan bersifat *acetylcholinesterase inhibitor*¹.

Malathion yang terpapar di tubuh akan diabsorpsi oleh organ pencernaan dan didistribusikan melalui peredaran darah dan jaringan. Di organ hepar, malathion akan dimetabolisme menjadi malaonoxon melalui proses biotransformasi yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P-450 dan *phosphorothioate esters*. Proses metabolisme tersebut juga menghasilkan radikal bebas pada tubuh. Enzim karboksilesterase merupakan enzim yang bekerja menghidrolisis malaonoxon sehingga menjadi produk yang lebih larut air dan kurang toksik. Karboksilesterase pada

manusia tidak ditemukan dalam darah, tetapi sebagian besar ada di hepar¹.

Malathion dan metabolitnya memiliki mode aksi sebagai *acetylcholinesterase* (AChE)-*inhibitor* dengan cara berikatan pada enzim AChE pada ujung saraf¹. Peningkatan radikal bebas anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$) akan mengalami oksidasi siklik dan reaksi reduksimenjadi bentuk yang lebih stabil yakni oksigen (O_2) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh SOD¹². Penggeseran redoks logam sisi aktif ini bertujuan untuk melakukan katalisis yang disebut dismutasi, bergantung pada dua proton per siklus¹³. Apabila kadar radikal bebas dalam tubuh mengalami peningkatan sehingga terjadi ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan, akan menimbulkan kondisi stres oksidatif. Pada kondisi tersebut terjadi penurunan aktifitas SOD dikarenakan banyaknya SOD yang terpakai untuk menetralkan radikal bebas^{14,15}.

Senyawa H_2O_2 jika berikatan dengan Fe^{2+} (reaksi fenton) maka akan menghasilkan *hidroksil radikal* (OH^*)⁶. Asam lemak tak jenuh ganda atau *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) akan mengalami reaksi oksidasi terhadap *hidroksil radikal* (OH^*) dengan bantuan enzim lipooksigenase menjadi asam lemak hidroperoksida¹⁶. Asam lemak hidroperoksida akan menghasilkan 3 produk yakni *malondialdehyde*, *4-hydroxy-2-alkenals* dan *2-alkenals*. Kondisi tersebut jika terjadi terus menerus dapat menyebabkan peningkatan kadar MDA hepar. MDA merupakan produk peroksidasi lipid yang relatif konstan terhadap proporsi peroksidasi lipid, oleh sebab itu sering digunakan sebagai indikator pengukuran tingkat kecepatan (rate) proses peroksidasi lipid in vivo¹⁵.

Kondisi stres oksidatif juga dapat menimbulkan reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan hepar. Peningkatan radikal bebas akan mengaktifkan *chemotactic factors* yang menstimulasi sel-sel fagosit sehingga meningkatkan asam lemak radikal. Asam lemak radikal dengan bantuan enzim siklo-oksigenase akan menstimulasi pengeluaran beberapa mediator inflamasi seperti prostaglandin, tromboksan, leukotrien dan hidroperoksida¹⁷.

Efek Dekokta Daun *U. lobata* Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) Hepar

Pemberian dekokta daun *U. lobata* menghambat penurunan kadar SOD hepar ikan zebra yang dipapar malathion secara kronik. Hal tersebut disebabkan oleh kandungan zat aktif dekokta daun *U. lobata* yang berfungsi sebagai antioksidan¹⁸.

Dekokta daun *U. lobata* menghambat penurunan kadar SOD hepar ikan zebra diduga karena memiliki kandungan antioksidan seperti flavonoid *quercetin*, *kaempferol*, *saponin*, *rutin*, *afzelin*, *astragalin*, *tiliroside* dan *imperatorin*¹⁸. Flavonoid bersifat sebagai *scavenger* radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen pada anion superoksida. Reaksi ini akan menghasilkan senyawa baru yang lebih stabil.

Penurunan radikal bebas akan mempertahankan penggunaan SOD sehingga kadar SOD hepar tetap dipertahankan¹⁹.

Pada dosis pulutan 250 mg/l mampu meningkatkan aktifitas SOD lebih tinggi dibanding dengan dosis pulutan 125 mg/l. Hal ini sesuai teori farmakologi bahwa penambahan dosis yang lebih tinggi akan meningkatkan efektifitas dari pulutan sebagai antioksidan. Pada pemberian pulutan dosis 250 mg/l mampu meningkatkan aktifitas SOD lebih tinggi dibanding dosis 500 mg/l. Hal ini diduga karena kandungan flavonoid dekokta daun pulutan pada dosis 500 mg/l mengalami auto-oksidasi menjadi radikal bebas. Mekanisme auto-oksidasi tersebut disebabkan oleh penghambatan enzim suksinoksidase di mitokondria sehingga terbentuk hidrogen peroksida, superoksida dan hidroksil radikal. Flavonoid juga memiliki cincin fenol-B seperti naringin dan apigenin yang mudah mengalami pro-oksidasi²⁰. Peningkatan radikal bebas tersebut menurunkan kadar SOD hepar. Selain hal tersebut, flavonoid (*quercetin*) pada *U. lobata* menstimulasi peningkatan asetilkolin pada sistem saraf dan *neuromuskular junction* sehingga meningkatkan stimulasi pada reseptor muskarinik dan nikotinik²¹. Hal ini didukung oleh penelitian Cahyani tahun 2019 (*Unpublish*) yang meneliti tentang efek pemberian dekokta daun *U. lobata* terhadap aktifitas SOD hepar ikan zebra fase juvenile pada dosis 500 mg/l yang mengalami penurunan aktifitas SOD dibanding dosis 250 mg/l²².

Superoxide dismutase (SOD) merupakan salah satu jenis antioksidan endogen lini pertama yang berperan mengkatalisis anion superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan oksigen (O_2). Berdasarkan logam yang berikatan pada sisi aktifnya, SOD diklasifikasikan menjadi MnSOD, FeSOD, CuZnSOD dan NiSOD. MnSOD berada dalam matriks mitokondria yang merupakan lokasi 90% generasi ROS seluler¹³. SOD dibentuk di dalam sitosol dan matriks mitokondria. Keberadaan SOD dapat ditemukan di hepar, otak, sel darah merah, ginjal, tiroid, testis, otot jantung, mukosa lambung, kelenjar pankreas dan paru. SOD ditemukan pada seluruh makhluk hidup yang berfungsi sebagai perlindungan sistem aerobik untuk mencegah keracunan oksigen dan derivat radikal bebas dalam oksigen²³. Peningkatan atau penurunan aktifitas SOD dapat dipengaruhi oleh adanya kofaktor pembentukan SOD pada tubuh yang berupa mikronutrien golongan logam (Fe, Zn, Mn dan sebagainya)²⁴. Kadar SOD juga dipengaruhi oleh usia dan genetik. Semakin tua usia maka kadar produksi SOD semakin menurun²³.

Efek Dekokta Daun *U. lobata* Terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA) Hepar

Pemberian dekokta daun *U. lobata* menghambat peningkatan kadar MDA hepar ikan zebra yang dipapar malathion secara kronik. Hal tersebut disebabkan oleh kandungan daun pulutan

yang bekerja sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan hepatoprotektor¹⁸. Adapun mekanisme kerja dari herbal tersebut dijelaskan sebagai berikut.

Dekokta daun *U. lobata* memiliki mekanisme kerja sebagai antioksidan. Kandungan zat aktif flavonoid pada daun pulutan yang berfungsi sebagai antioksidan akan mendonorkan atom hidrogen kepada anion superoksida. Reaksi ini menghasilkan senyawa baru yang lebih stabil sehingga menghambat terjadinya peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda atau *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) di membran sel dan menurunkan kadar MDA hepar¹⁸. Dekokta daun *U. lobata* juga bekerja sebagai anti-inflamasi dan hepatoprotektor. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kerja dari flavonoid pada daun *U. lobata* yang menghambat enzim lipo-oksigenase dan siklo-oksigenase. Sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya, bahwa enzim tersebut bekerja pada peroksidasi lipid dan reaksi inflamasi. Penghambatan enzim lipo-oksigenase dan siklo-oksigenase mengakibatkan penurunan aktifitas peroksidasi lipid dan reaksi inflamasi yang dapat merusak jaringan hepar. Kondisi tersebut yang mencegah peningkatan kadar MDA, menurunkan reaksi inflamasi serta mencegah kerusakan pada jaringan hepar¹⁹.

Pada dosis pulutan 250 mg/l mampu menghambat peningkatan kadar MDA lebih kuat dibanding dengan dosis pulutan 125 mg/l. Hal ini sesuai dengan teori farmakologi pada penjelasan sebelumnya. Pada pemberian pulutan dosis 250 mg/l mampu menghambat peningkatan MDA lebih kuat dibanding dosis 500 mg/l. Kondisi tersebut diduga karena efek flavonoid pada dosis 500 mg/l seperti yang telah dijelaskan sebelumnya mengalami auto-oksidasi menjadi radikal bebas. Peningkatan radikal bebas yang berupa radikal hidroksil ($OH^\cdot$) meningkatkan peroksidasi lipid pada membran sel sehingga meningkatkan kadar MDA hepar²⁰. Hal ini didukung pula oleh penelitian Cahyani tahun 2019 (*Unpublish*) yang meneliti tentang efek pemberian dekokta daun pulutan terhadap kadar MDA hepar ikan zebra fase juvenile pada dosis 250 mg/l mampu menghambat kadar MDA lebih kuat dibanding dengan dosis 500 mg/l²².

Malondialdehyde (MDA) merupakan suatu golongan gugus aldehid yang merupakan produk dari hasil peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda atau *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) membran sel dan salah satu tolok ukur yang menentukan seberapa banyak oksidan terbentuk didalam tubuh²⁵. Peroksidasi lipid terdiri dari 3 fase, yang pertama yaitu proses inisiasi. *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) pada tahap ini akan memberikan atom hidrogennya pada *hydroxyl radical* ($OH^\cdot$). Reaksi tersebut akan menjadikan kondisi lipid radikal ($L^\cdot$). *Hydroxyl radical* ($OH^\cdot$) yang bereaksi dengan *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) merupakan hasil dari reaksi antara hidrogen peroksida (H_2O_2) dengan besi (Fe^{2+}) yang

disebut reaksi fenton. Reaksi yang kedua yaitu propagasi. Pada tahap propagasi, lipid radikal akan bereaksi dengan oksigen dan membentuk *peroxyl radical*. *Peroxyl radical* dapat mengoksidasi atom hidrogen lemak lain hingga menghasilkan lipid radikal lainnya. Reaksi tersebut membentuk hidroperoksida lipid. Reaksi yang terakhir yaitu terminasi. Pada proses ini hidroperoksida lipid akan menghasilkan 3 produk yakni *malondialdehyde*, *4-hydroxy-2-alkenals* dan *2-alkenals*. Apabila terjadi peningkatan radikal bebas maka akan semakin meningkatkan kadar MDA. Selyang terkena tidak mengalami lisis tetapi cenderung menunjukkan perubahan morfologi, mikro dan multinuklear, pengurangan DNA, RNA dan sintesis protein. MDA digunakan secara luas sebagai pertanda biologik stres oksidatif, sensitif dan bisa digunakan pada penelitian dalam jumlah besar¹⁵.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan yang dilakukan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Efek pemberian dekokta daun *U. lobata* menghambat penurunan kadar SOD hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dan dosis terapi terbaik yaitu 250 mg/l.
2. Efek pemberian dekokta daun *U. lobata* mencegah peningkatan kadar MDA hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion secara kronik dan dosis terapi terbaik yaitu 250 mg/l.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, guna meningkatkan dan mengembangkan lebih lanjut maka disarankan untuk:

1. Penelitian untuk mengamati kadar SOD dan MDA hepar *Danio rerio* yang dipapar malathion dalam waktu kronik pada dosis lebih dari 5 ppm.
2. Penelitian untuk mengamati efek toksik pemberian dekokta daun *U. lobata* pada *Danio rerio* dalam waktu kronik pada dosis lebih dari 500 mg/l.
3. Penelitian untuk mengamati efek pemberian *U. lobata* sebagai hepatoprotektor akibat paparan insektisida secara kronik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada IOM dan FK UNISMA yang telah mendanai penelitian. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada dosen pembimbing, staf laboratorium dan tim penelitian yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paul B. Tchounwou, Anita K. Patlolla, Clement G. Yedjou & Pamela D. Moore.

- Environmental Exposure and Health Effects Associated with Malathion Toxicity. 2015.
2. Darmono. Toksisitas pestisida. www.geocities.com/farm_forensik/Toksikologi/Pestisida.doc. Diakses pada tanggal 27 Februari 2019 Pukul 09.45 WIB. 2006.
3. Ishan Y. Pandya, Dr. Pesticides and their applications in agriculture. Asian Journal of Applied Science and Technology (AJAST). 2018; 2(2): 894-900.
4. Indah, M. Mekanisme Kerja Hormon. <http://www.usu.ac.id>. Diakses pada tanggal 17 April 2019 pukul 21.20 WIB. 2004.
5. Mulachella, F.F. Toksisitas Pestisida Organophosphat dan Penanganannya. <http://www.faikshare.com>. Diakses pada tanggal 17 April 2019. 2010.
6. Novidiyanto., Arta Farmawati., Lily Arsanti Lestari. Pengaruh Pemberian Kecambah Kacang Hijau (*Phaseolus radiatus* (L.)) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Plasma dan Jaringan Hati Tikus Sprague dawley Yang Diberi Pakan Lemak Tinggi. Jurnal Gizi Klinik Indonesia. 2016; 13(2).
7. Babu SS, Dasari BM, Shaik LA. A pharmacological review of Urena lobata plant. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2015; 9.
8. Oteiza, P.I., Erlejtman, A.G.1., Verstraeten, S.V.1., Keen, C.L., & Fraga, C. Flavonoid-Membrane Interactions: A Protective Role of Flavonoids at the Membrane Surface. Journal of Clinical & Developmental Immunology. 2005; 12(1): 19-25.
9. Howe, K., Clark, M.D., Torroja, C.F., Tarrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J.E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., et al.. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. Nature. 2013; 498-503.
10. Cook, Leslie W., Christopher J Paradise., Barbara Lom. The Pesticide malathion reduces survival and growth in developing zebrafish. Society of Environmental Toxicology and Chemistry. 2005; 24(7).
11. Purnomo, Y., Soeatmadji, D.W., Sumitro S.B., & Widodo M.A. Antidiabetic potential of Urena lobata leaf extract through inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity. Asian Pac J Trop Biomed. 2015; 5(8): 630-634.
12. Saldanha, Carlota. Human erythrocyte acetylcholinesterase in health and disease. MDPI. 2017; 22(9).
13. Azadmanesh, Jahaun dan Gloria E. O. Borgstahl. 2018. A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. Volume: 7. Issue: 2. MDPI.
14. Avisena, A.F. Efek Kombinasi Ekstrak Daun Pegagan, Akar Alang-Alang dan Daun Kumis Kucing Terhadap Kadar SOD dan MDA Serum Tikus Model Hipertensi. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2014.

15. Siswonoto, Susilo. Tesis: Hubungan kadar malondialdehyde plasma dengan keluaran klinis stroke iskemik akut. Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf. Universitas Diponegoro. Semarang. 2008.
16. Wikanta, Deddy Kurniawan., Mohamad Endy Yulianto., Indah Hartati. Kajian Model Matematis Kinetika Inaktivasi Enzim Lipooksigenase Untuk Produksi Tepung Biji Kecapir Sebagai Tepung Komposit. Momentum. 2010; 6(1):21-26.
17. Kehrer, James P. Free Radical as Mediators of Tissue Injury and Disease. Critical Reviews in Toxicology. 1993; 23(1): 21-48.
18. Dixa Singh and Vimal Singh. Urena lobata: A green source of antioxidant. Journal of Plant Science. 2014; 2(6).
19. Suhartono, Eko, dkk. Kapita Selekta Biokimia Stres Oksidatif: Dasar & Penyakit. Pustaka Benua. Banjarmasin. 2007.
20. Skibola, Christine F and Martyn T Smith. Potential Health Impact of Excessive Flavonoid Intake. Elsevier. 2000; 29: 375-383.
21. Abdalla, Abdalla, Fatima Husein., Andreia Machado Cardoso., Luciane Belmonte Pereira., Roberta Schmatz., Jamile Fabbrin Goncalves., Naiara Stefanello *et al.* Neuroprotective effect of quercetin in ectoenzymes and acetylcholinesterase activities in cerebral synaptosomes of cadmium-exposed rats. Mol Cell Biochem. 2013;381: 1-8.
22. Cahyani, Devi Indri. Efek Dekokta Daun Pulutan (*Danio rerio*) Terhadap Kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan Malondialdehyde (MDA) Hepar Ikan Zebra (*Danio rerio*) Fase Juvenile Yang Dipaparkan Pestisida Malathion Secara Kronis. 2019. (Unpublish).
23. Fukai T dan Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. 2011; 15: 6.
24. Fadlilawati, L. Pengaruh Frekuensi Stres Fisik Terhadap Kadar Malondialdehyde (MDA) dan Superoxide Dismutase (SOD) Jantung Tikus Wistar Betina. Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2019.
25. Halliwell, B dan Gutteridge, J.M.C. Free radical in biology and medicine. Oxford University Press. New York. 2000.